



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

LA PIEL COMO VÍA DE ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS

Discurso de presentación del académico de Número

Ilmo. Sr. Dr. D. Octavio Díez Sales

Discurso de recepción como académica correspondiente

Ilma. Prof. Dra. D^a Marina Herráez Domínguez

Leídos en València el día 8 de junio de 2022

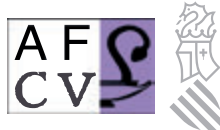
La piel como vía de administración de medicamentos

© Marina Herráez Domínguez, 2022
I.S.B.N. 978-84-125676-1-8

Edición e impresión:
Art Gráfico, Fotografía y Artes Gráficas S.L.
C/ San Francisco de Borja, 12 bajo. 46007 Valencia
www.artgrafic.es · correo@artgrafic.es · 96 384 13 10

Impreso en España
Valencia, 2022

Este libro no podrá ser reproducido, ni total ni parcialmente, sin el permiso previo y por escrito de su autor. Ninguna de las partes de la misma puede ser reproducida, almacenada ni transmitida en ninguna forma ni por medio alguno, electrónico, mecánico o de grabación, incluido fotocopias, o por cualquier otra forma. Reservados todos los derechos.



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

LA PIEL COMO VÍA DE ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS

Discurso de presentación del académico de Número

Ilmo. Sr. Dr. D. Octavio Díez Sales

Discurso de recepción como académica correspondiente

Ilma. Prof. Dra. D^a Marina Herráez Domínguez

Leídos en València el día 8 de junio de 2022

DISCURSO DE PRESENTACIÓN DEL ACADÉMICO DE NÚMERO

ILMO. SR. DR. D. OCTAVIO DÍEZ SALES

Ilmo.. Sr Presidente e Ilmos. Sres Presidentes de los colegios Oficiales de Farmacéuticos de la Comunidad valenciana

Excmo e Ilmos. Señoras y Señores académicos

Excmas e Ilmas autoridades

Señoras y señores

Compañeros y amigos.

La recepción de un nuevo académico es siempre un acto de especial relieve y de los más importantes entre los muchos que desarrolla la academia de farmacia de la comunidad valenciana (AFCV). Es costumbre de las Academias y Reales Academias que el discurso de

ingreso de los nuevos académicos correspondientes lo lleve a cabo un Académico de número, y en este sentido quiero que mis primeras sean de agradecimiento a los Excmos. e Ilmos. Señores de la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana por brindarme la oportunidad de proceder en este sentido con el nuevo académico correspondiente D^a Marina Herráez Domínguez.

Nace en Valencia, cursa el Bachillerato y el curso Pre-Universitario en el Instituto San Vicente Ferrer.

En 1957 inicia el curso Selectivo, común con otras licenciaturas, en la Facultad de Ciencias de Valencia. A continuación, se traslada a Granada en cuya Facultad de Farmacia cursa los estudios de Licenciatura (años 1958-63) (el plan de estudios de Farmacia constaba entonces de seis años).

Ya en el curso 5^o de la Licenciatura entra a trabajar como alumna interna en la cátedra de Galénica, bajo la dirección del Prof D. Jose M^a Suñé Arbussá, en donde continua al terminar la licenciatura para la realización de los estudios de doctorado. En esta etapa disfruta de una beca de Formación de Personal investigador del Ministerio de Educación y Ciencia.

Obtiene el Título de Licenciado (Modalidad examen), con la calificación de Sobresaliente

Al mismo tiempo, en la escuela departamental de Sanidad de Granada, tras la realización de los estudios correspondientes, obtiene el título de Diplomado en Sanidad en 1964. Defiende su tesis doctoral, que versó sobre Ensayos Físicos de comprimidos, en enero del año 1967 (Sobresaliente).

De vuelta a Valencia se incorpora, en la oficina de farmacia familiar, y en los años siguientes su actividad estuvo dedicada a las tareas propias de la farmacia comunitaria. En ese periodo asiste a diversos cursos profesionales, algunos relacionados con la formulación magistral, otros de contenido más amplio que le permitieron preparar el programa de la oposición al cuerpo de Farmacéuticos titulares que realiza en el año 1976.

Cuando se creó en Valencia la Facultad Farmacia, fue requerida por la Universidad de Valencia para tomar parte en las enseñanzas de la Farmacia Galénica. La Facultad nació en condiciones muy precarias, carecía de espacios y de infraestructuras propias y los presupuestos eran francamente escasos, por lo que le correspondió afrontar la difícil tarea de planificar, organizar y poner a punto unas clases prácticas fundamentales y dignas, que pudieran desarrollarse con un tipo de utillaje y material adaptables al reducido presupuesto. En el curso 1977-78 se incorpora como Adjunto interino y dado que el departamento sólo disponía de 2 profesores, el primer año que se impartió la disciplina, se encarga personalmente de la dirección de todos los grupos de prácticas (589 alumnos) y también los seminarios.

A partir del curso siguiente (78-79) se encarga de toda la docencia teórica de Galénica General.

En el año 1982 obtiene por oposición, la plaza de profesor Adjunto de Farmacia Galénica de la Facultad de Farmacia UV (1982-2001).

En el año 2000 obtuvo el título de Especialista en Farmacia Industrial y Galénica y en el año 2002 el título de Especialista en Análisis y Control de Drogas y Medicamentos

En el año 2001 obtiene la plaza de Catedrática de Farmacia y Tecnología Farmacéutica en la UV, puesto que desempeñó hasta 2008, año de su jubilación.

A lo largo de los años de su actividad en la Facultad, participó en los diversos Cursos de Formación Continuada, como los Cursos de Formulación Magistral organizados por el MICOF.

También participó en otros de contenido más específico, como por ejemplo el relacionado con la línea de investigación que la Profesora Marina Herraiz había iniciado, en colaboración con profesores del Departamento de Termodinámica. Su objetivo era y es la investigación sobre el comportamiento reológico de sistemas farmacéuticos basados en polímeros, que como es sabido, hoy son componentes fundamentales en la elaboración de matrices para la liberación controlada de medicamentos.

Curso de Fundamentos de Reología. Los materiales viscoelásticos. Tema “*La Reología en la formulación farmacéutica*” Organismo: Universidad Internacional Menéndez Pelayo de Valencia (1997).

Participo en distintos capítulos de Ediciones de libros, relacionados con la Formulación de medicamentos como las Monografías Galénicas de Laboratorios GLAXO (1993). *Formas de administración sobre la piel y Formas de administración rectales y vaginales*

Asimismo, formo parte del grupo de trabajo para la elaboración de distintos capítulos, de los libros de la Editorial Síntesis, previstos para la docencia de la Tecnología Farmacéutica. (1997):

En la edición del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (Plan Nacional de Formación Continuada) *Formulación Magistral (Modulo II) 2005. Capítulo 2- Formulación de medicamentos. Interacción entre Aspectos biofarmacéuticos y tecnológicos.*

Durante su época en la Facultad de Farmacia ha participado en diversos Proyectos de I+D financiados en Convocatorias públicas (CI-CYT y Fondos FEDER), en tres de los cuales, relacionados con la Administración Transdérmica, como *Investigador Responsable.*

Asimismo, ha participado en contratos de I+D con empresas, uno de ellos con los Laboratorios ROVI con la finalidad de estudiar la capacidad de penetración a través de la piel de la molécula RO 11 (BEMIPARINA).

En los distintos proyectos participaron, estudiantes para la realización de los correspondientes trabajos de Fin de Grado o Tesinas con finalidad docente, *dirigidos por la Dra. D^a Marina Herráez.*

Ha publicado más de 60 trabajos de investigación en Revistas Nacionales e Internacionales de alto impacto (Q1) y numerosas contribuciones a Congresos.

La Dra. M. Herráez ha dirigido 14 Tesis Doctorales, una de las cuales fue codirigida con el Dr. Plá Delfina sobre Absorción Percutánea, lo que me permitió obtener el Doctorado en 1989 y de la que guardo un recuerdo imborrable por su paciencia y magistral dirección.

Mi relación con la Dra. Herráez, en los últimos años de su labor docente e investigadora en la Facultad de Farmacia, ha sido más estrecha ya que hemos impartido docencia en el mismo Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Debo señalar que siempre ha sido una excelente profesora, muy querida y admirada por sus alumnos/as y una excelente compañera y amiga.

Por último, me gustaría resaltar la importancia que tiene la incorporación a la Academia de Farmacia de la Comunidad de Valencia, de profesionales de la talla de la Dra. Marina Herráez, Catedrática de Farmacia y Tecnología farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valencia, por su perfil investigador y académico en el campo de la Fabricación de Medicamentos.

Prof. Dra. D^a Marina Herráez Domínguez

**LA PIEL COMO VÍA DE ADMINISTRACIÓN
DE MEDICAMENTOS**

ÍNDICE

	Pag.
AGRADECIMIENTOS	15
INTRODUCCIÓN	19
LA PIEL COMO VÍA DE ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS	23
VÍAS DE PASO A TRÁVES DE LA PIEL	27
FACTORES QUE CONDICIONAN LA ABSORCIÓN TRANSDÉRMICA	32
SISTEMAS TERAPÉUTICOS DE ADMINISTRACIÓN TRANSDÉRMICA	39
ESTRATEGIAS PARA INCREMENTAR EL PASO DE FÁRMACOS A TRAVÉS DE LA PIEL	43
OPTIMIZACIÓN DE LA FORMULACIÓN	45
Profármacos	45
Promotores químicos	45
Nanopartículas y liposomas	47
FUENTES DE ENERGÍA	48
Iontoforesis	45
Electroporación	49
Sonoforesis	50
DISPOSITIVOS QUE ELIMINAN EL ESTRATO CÓRNEO	52
PROCEDIMIENTOS DE ADMINISTRACIÓN TRANSDÉRMICA MÍNIMAMENTE INVASIVOS	54
Dispositivos que bombardean la piel con partículas a elevada velocidad	55
Microagujas	56
FUTURO Y PERSPECTIVAS	58
BIBLIOGRAFÍA	59

AGRADECIMIENTOS

Excelentísimo Sr. Presidente de la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana

Ilmos. Sres. Presidentes de los colegios Oficiales de Farmacéuticos de la Comunidad valenciana

Ilmos. Académicos

Autoridades

Señoras y señores

Familiares, compañeros y amigos.

Muchas gracias a todos por vuestra presencia y participación en este acto.

Quiero expresar mi sincero agradecimiento a los Ilustrísimos Académicos Numerarios profesores Gerardo Stubing Martínez, Facundo Pérez Giménez y Octavio Diez Sales, que han avalado mi ingreso como Académica Correspondiente en la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana y en particular, al Dr Octavio Diez por haberse ofrecido a realizar la presentación de mi ingreso en la Academia.

Hoy también quiero dar las gracias a toda mi familia, mis hermanos y muy especialmente a mis padres, que aunque ya no están con nosotros, no los puedo olvidar en este particular momento, por el gran interés, apoyo y su gran esfuerzo, para que todos sus hijos tuviéramos formación universitaria.

A mi maestro, el Profesor José M^a Suñé Arbussá, pues gracias a su empeño y apoyo, pude realizar mi Tesis Doctoral al terminar la licenciatura, como becaria en el Departamento de Galénica de la Facultad de Farmacia de Granada. Para mí fue una alegría coincidir con él, en algunos de los Cursos de Formación Continuada organizados por el MICOFV, ya como profesora de la Facultad de Farmacia de Valencia

Además, las dificultades que tuvimos que afrontar en mi primera etapa en esta Facultad de Valencia, también me lleva a traer al recuerdo, a las personas que se fueron incorporando, año tras año, los profesores José M^a Plá Delfina, Víctor Jiménez Torres y Adela Martín Villodre. Gracias a ellos se pudo diversificar la docencia con la incorporación de las disciplinas de Biofarmacia y Farmacocinética y también acceder a algunos medios para iniciar una investigación fructífera y de calidad.

También recordar al profesor Manuel Dolz del grupo de profesores del departamento de Física, con quienes iniciamos una línea de investigación para la realización de estudios del comportamiento reológico de polímeros utilizados en la formación de matrices para la liberación controlada de fármacos.

Gracias también, a todos los que, siendo alumnos, nos eligieron para la realización de sus trabajos de Fin de Grado y Tesis Doctoral, lo que nos permitió avanzar en los conocimientos sobre la permeabilidad de la piel. Algunos de ellos hoy son ya profesores que continúan y desarrollan su labor en el departamento o en el C.E.U. y con los que compartí muchos años de la docencia e investigación. También quiero dedicar un recuerdo a Vicente Casabó, por su contribución, en aquellos años, a la docencia y la investigación en el departamento. Gracias a todos

Muchas gracias también, a todos los profesores y también al personal de servicios de la Facultad de Farmacia de Valencia, con los que estuve en contacto a lo largo de los años de mi actividad profesional en la facultad.

Gracias especialmente a las que siguen siendo mis amigas y con las que tengo encuentros frecuentes, Matilde Merino, Pilar Abad, Virginia Merino, Alicia López y Carolina Cortell.

INTRODUCCIÓN

El creciente intercambio de conocimientos entre distintos campos científicos ha impulsado enormemente el desarrollo de la Tecnología Farmacéutica. Esta disciplina, además de su interrelación insoslayable con las disciplinas de Biofarmacia y Farmacocinética, necesita de los principios que otras disciplinas aportan en su propia evolución y desarrollo. En la confluencia de diferentes áreas del conocimiento se suelen producir, precisamente, los mayores avances de la ciencia. Hoy es habitual la colaboración de investigadores de este campo con otros procedentes de áreas como físico-química, la ingeniería química, la ciencia de materiales, la reología, la biología molecular y celular, la inmunología, la farmacología, la toxicología y otras. Ello ha dado lugar a avances indiscutibles en aspectos tan diferentes como la síntesis de profármacos y nuevos vehículos para la administración, desarrollo de medicamentos biológicos, incorporación de biomateriales, automatización y optimización de procesos, desarrollo de nuevas técnicas analíticas, entre otros.

Hoy existe una nueva concepción de la **forma de dosificación**, que ha pasado de ser un simple soporte del principio activo a convertirse en un **sistema de cesión** de este, que deberá desempeñar un papel activo, para controlar o regular los efectos terapéuticos. De acuerdo con estos planteamientos, la finalidad del diseño de la forma de dosificación se ha basado, en muchos casos, en conseguir una velocidad de liberación constante del principio activo a partir de la forma de dosifica-

ción. Hoy día se ha llegado al convencimiento de que, el objetivo de la optimización terapéutica puede lograrse mediante **modalidades distintas de liberación**. El sistema de liberación ideal sería aquel dispositivo o “sistema inteligente” que fuese capaz de liberar el principio activo, mediante un mecanismo de retroalimentación, según las necesidades terapéuticas del paciente. Un objetivo más reciente es dirigir de forma selectiva el principio activo al tejido, órgano, célula o estructura celular donde se pretende que ejerza su acción farmacológica, la “diana terapéutica” (*Opara EC, 2020*).

Uno de los primeros frutos de la nueva concepción de la forma farmacéutica lo constituyen las formas de **liberación controlada**, que permiten subsanar algunos de los problemas que presentan las formas convencionales. Con ellas se consiguen ventajas terapéuticas como incremento de la eficacia y reducción de efectos secundarios y, además, permiten simplificar regímenes posológicos, lo que facilita un mayor cumplimiento por parte del paciente.

Existe una gran variedad de sistemas de liberación controlada (*Chien YW, 1992*) concebidos desde puntos de vista muy diferentes en cuanto a diseño y elaboración; como ejemplos, sistemas en los que el principio activo debe difundir a través de un entramado polimérico poroso o de tipo hidrogel, dispositivos en los que la liberación es consecuencia de una biodegradación del producto mediada por enzimas existentes en el organismo, hasta liberaciones que se producen como respuesta a estímulos específicos. A lo largo de los años se han desarrollado formas de administración con estas características para distintas vías de administración, incluida la piel.

En la *Figura 1* se esquematizan aspectos importantes de la investigación en diversas áreas en los últimos años que han permitido la consideración de la piel como una vía de administración para la obtención de efectos sistémicos. Por una parte, la obtención de nuevos medicamentos de origen biológico; por otra parte, los efectuados en tecnologías de sistemas de administración.

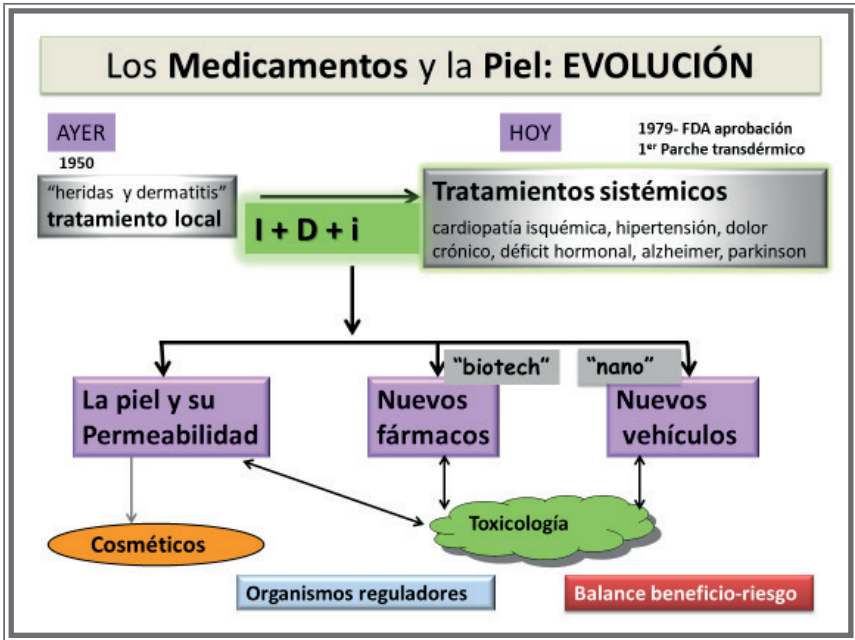


Figura 1. Evolución experimentada a lo largo de los años en la ciencia farmacéutica y su impacto en la administración de medicamentos sobre la piel.

LA PIEL COMO VÍA DE ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS

En sus inicios, la aplicación de medicamentos sobre la piel tenía como finalidad la obtención de efectos terapéuticos locales, considerándose como indeseables los efectos sistémicos que pudieran derivarse.

Los primeros hallazgos sobre absorción transdérmica surgen como consecuencia de efectos tóxicos observados después de la exposición prolongada a diversas sustancias. Una de las primeras fue la nitroglicerina. En los primeros años del siglo XX, se relacionó el dolor de cabeza que padecían personas que trabajaban con ella (fabricantes de explosivos) con la absorción sistémica (*Evans ES, 1912*). A raíz de ello se empezó a considerar la posibilidad de administrar la nitroglicerina a través de la piel con fines terapéuticos. En el año 1948 se aplicó en forma de **ungüento** para el tratamiento de la enfermedad de Raynod (trastorno poco frecuente de los vasos sanguíneos que afecta generalmente los dedos de las manos y los pies). Poco después se desarrollaron formulaciones para el tratamiento de la angina de pecho. Algo parecido sucedió con la nicotina y con la absorción transdérmica de estrógenos.

Los emplastos medicinales (*emplastra*), que generalmente se aplicaban sobre la piel para tratar afecciones locales, se remontan a la antigua China (alrededor del 2000 a. C.) y se podrían considerar como los predecesores de los parches transdérmicos actuales (*emplastra transcútanea*). Estos primeros emplastos generalmente contenían múltiples ingredientes de medicamentos a base de hierbas dispersos en una base adhesiva de caucho de goma natural aplicada a una base soporte hecha de tela o papel (*Pastore MN, 2015*).

Actualmente, además del tratamiento para afecciones locales en distintas formas (líquidas, semisólidas o sólidas), la piel se considera como una posible vía de administración de medicamentos destinados a ejercer un efecto sistémico (*Martín-Villodre A, 2005*).

Por tanto, los objetivos en la **administración percutánea de fármacos** serán:

- conseguir una acción local del fármaco en algún estrato de la piel o tejidos adyacentes, o
- alcanzar niveles plasmáticos eficaces.

En este último caso, se trata de conseguir que, tras la aplicación sobre la piel, el fármaco penetre en las estructuras cutáneas, alcance la zona vascularizada y acceda de esta manera a la circulación sistémica (Absorción Transdérmica).

En la *tabla 1* se recogen ejemplos de los principales grupos de medicamentos y otros activos utilizados en formas de aplicación sobre la piel.

DIANA TERAPÉUTICA (BIOFASE)	TIPO DE ACTIVOS
Superficie de la piel	Antimicrobianos, antifúngicos, desodorantes, repelentes de insectos, protectores
Estrato córneo	Queratolíticos, emolientes
Folículos y glándulas	Antiperspirantes, exfoliantes, antibióticos, fungicidas
Epidermis viva y dermis	Antiinflamatorios, antihistamínicos, anestésicos locales, antimitóticos, inmunosupresores
Músculos y articulaciones	Antiinflamatorios
Circulación sistémica	Diversos medicamentos: p. ej nitroglicerina, fentanilo, escopolamina, estradiol

Tabla 1. Lugares de acción y grupos principales de medicamentos y otras sustancias utilizadas en formas de aplicación sobre la piel.

La absorción vía transdérmica, aunque no está exenta de inconvenientes relacionados con **la función barrera de la piel**, se considera una alternativa muy interesante frente a la vía oral o parenteral por las ventajas que aporta, entre las que se destacan:

- No plantea las desventajas de la vía oral, condicionada por el vaciado gástrico, la motilidad intestinal, las interacciones fármaco-alimento, la degradación del fármaco en el medio digestivo por el pH o enzimas. Mejora la biodisponibilidad del fármaco en el organismo al obviar la transformación que pudiera sufrir el fármaco como consecuencia del efecto de primer paso hepático.
- Escapa de los riesgos e inconvenientes que presenta la administración parenteral, relacionados con la posibilidad de infección y aversión del paciente a las agujas y supone una disminución en el coste de personal sanitario y equipo asistencial en los hospitales.

- Permite el mantenimiento de niveles plasmáticos constantes durante un tiempo prolongado (*Figura 2*).
- Es una vía de administración muy bien aceptada por el paciente.

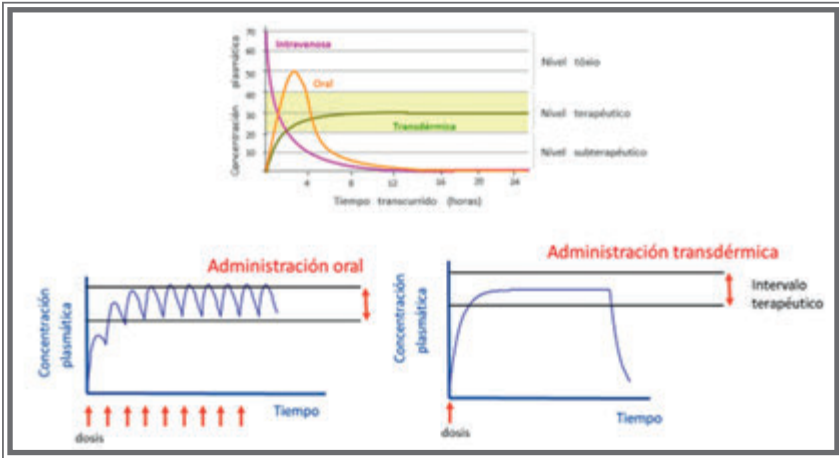


Figura 2. Simulación de los perfiles de niveles plasmáticos obtenidos tras la administración de un fármaco por distintas vías.

VÍAS DE PASO A TRAVÉS DE LA PIEL

La piel es el órgano más extenso del cuerpo humano. Está constituida por una serie de capas bien caracterizadas y funcionalmente diferentes: la epidermis, la dermis y la hipodermis (*Figura 3*). Las más importantes en cuanto a penetración y también desde el punto de vista terapéutico son epidermis y dermis. Además, está atravesada por dos tipos de estructuras u órganos anejos, folículos pilosebáceos y glándulas sudoríparas.

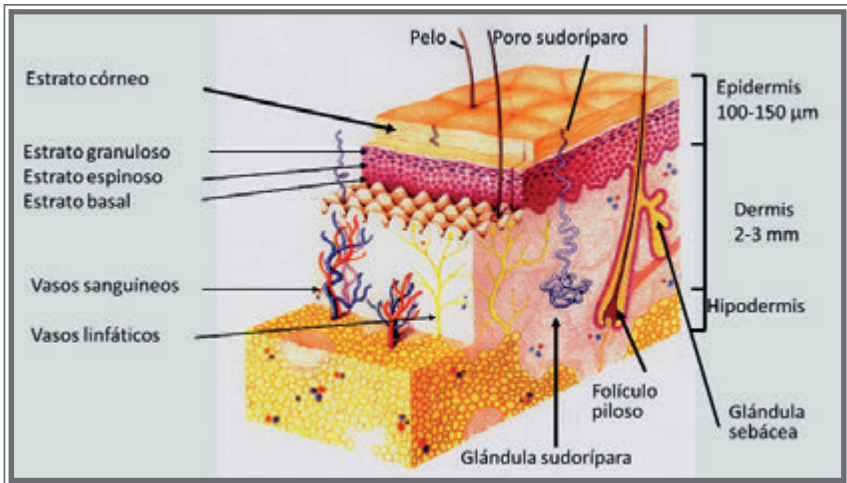


Figura 3. Estructura de la piel. Obtenida de: www.skin-care-forum.basf.com.

La **hipodermis** o tejido subcutáneo constituye la zona de separación entre la dermis y los tejidos subyacentes.

La **dermis** es el tejido de sostén de la piel, contiene numerosos vasos sanguíneos y es particularmente rica en terminaciones nerviosas específicas; sensibles al tacto, al dolor y a la temperatura.

La **epidermis** es una capa epitelial estratificada y avascular. Está formada por células que nacen en la capa basal interna (capa germinativa) y están en continuo crecimiento. A medida que avanzan hacia el exterior van cambiando de células metabólicamente activas a células muertas, diferenciándose las capas espinosa, granulosa y finalmente estrato córneo.

Se ha demostrado que las células del estrato córneo a medida que se cornifican van acumulando en su interior filamentos de queratina, material proteico recubierto por la membrana celular. En esta evolución los lípidos intracelulares son expulsados al exterior y pasan a ocupar los espacios intercelulares. De manera que se distinguen dos compartimentos, uno proteico, aislado y otro lipídico continuo. Ello ha llevado a describir un modelo de estrato córneo asimilable a una pared de ladrillos

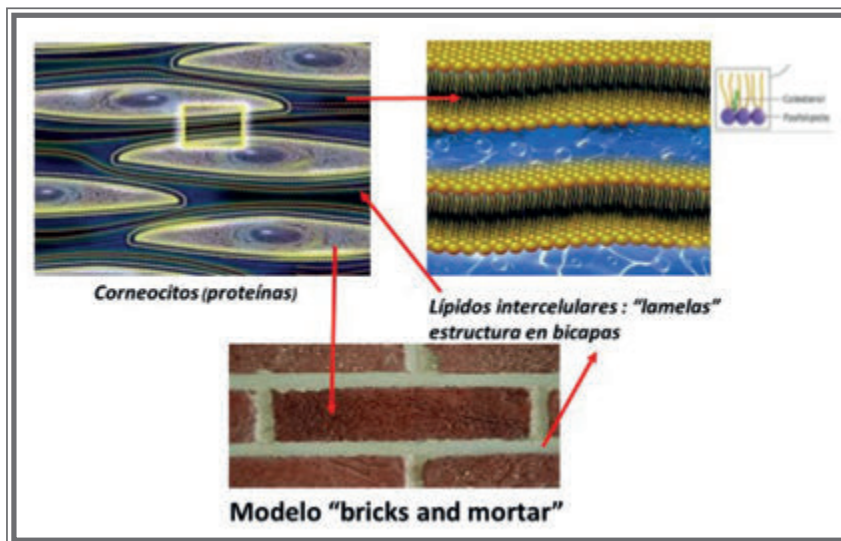


Figura 4. Modelo de "pared de ladrillos" que describe las características del estrato córneo. Imágenes adaptadas de www.skin-care-forum.basf.com

en el que los corneocitos representan los ladrillos y la sustancia cementante corresponde a los lípidos intercelulares (*Figura 4*).

Cuando un fármaco se aplica sobre la piel incorporado en un excipiente (vehículo) lo primero que debe suceder es que acceda a la superficie de la piel y se disuelva en la capa superficial de la misma; a continuación, dispone de dos caminos para su penetración: difusión a través de apéndices (vía transapendicular) o bien a través del estrato córneo (vía transepidérmica), como se esquematiza en la *Figura 5*.

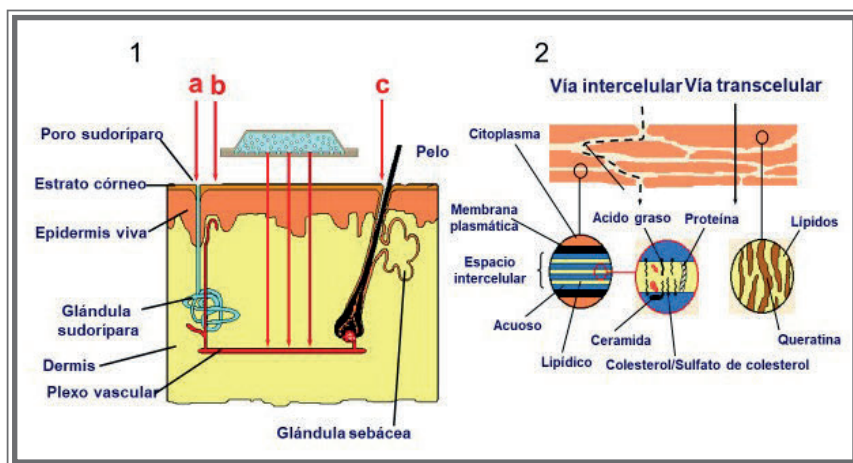


Figura 5.

1.- Vías de paso a través de la piel., a) a través de conductos sudoríparos, b) a través del estrato córneo, c) a través de folículos pilosos y glándulas sebáceas asociadas.

2.- Composición y estructura del estrato córneo y vías de penetración transecelular e intercelular a través de dicho estrato. Adaptadas de Barry W, 1987.

La **vía transapendicular** está constituida por las glándulas sudoríparas y por el sistema pilosebáceo; representa entre el 0.1 al 1% de la superficie total de difusión. En dichas estructuras puede situarse, como ya se ha indicado (*tabla 1*), la diana terapéutica de algunas preparaciones.

Las glándulas sudoríparas desembocan en la piel por un poro, que se continúa con un canal relleno de secreción acuosa, de cubierta queratinizada, que el fármaco no puede atravesar. Ahora bien, la glándula terminal no posee cubierta epidérmica y está en contacto con los

capilares sanguíneos de la hipodermis. Por tanto, si el fármaco puede difundir por el líquido acuoso intraluminal y acceder a la base de la glándula, puede absorberse. Esta vía está circunscrita a compuestos hidrófilos, de peso molecular bajo y a algunos electrolitos. Debido a la escasez de glándulas sudoríparas, la penetración por esta vía representa un porcentaje muy bajo del total (apenas el 0.1% de la superficie de difusión total).

En el sistema pilosebáceo hay dos vías de absorción a considerar. Por una parte, la base del pelo, de cubierta no queratinizada y en contacto con los vasos sanguíneos dérmicos o hipodérmicos. Por otra las glándulas sebáceas, cuya cubierta epidérmica es poco consistente y discontinua y permite la difusión por la dermis hasta los capilares sanguíneos. Por tanto, si un fármaco puede difundir a través de la secreción altamente lipófila del canal folicular y llegar hasta estas estructuras se absorberá fácilmente. Esta vía de penetración es más efectiva que la anterior, pero tampoco es una vía general de entrada, debido a la escasez de folículos pilosos (1.2% de la superficie corporal) en relación con la superficie total que representa el estrato córneo. No hay que olvidar, no obstante, que moléculas cuya difusividad en el estrato córneo es muy baja, debido a que forman enlaces de carácter relativamente fuerte con puntos activos de la queratina, pueden difundir más fácilmente a través de los folículos. Se trata de moléculas grandes, provistas de algún grupo polar, como los esteroides.

La **vía transepidérmica** es sin duda el camino difusional más importante. Representa el 99 – 99.9 % de la superficie útil de difusión, aunque no permite una penetración rápida. Dado que la primera barrera que encontrará una sustancia que se deposita sobre la piel es el estrato córneo, a continuación se dedica un poco más de atención a su estructura ya que es la que define los dos caminos de entrada en la vía transepidérmica: intracelular o intercelular.

En el espacio intercelular los lípidos se organizan formando múltiples bicapas muy compactas; la región hidrófila que forman las cabezas polares de los lípidos entre dos bicapas adyacentes, puede explicar la difusión de moléculas hidrófilas como la urea (o del agua) en el seno de dichos lípidos.

El camino intra o transcelular supone que el fármaco debe repetir

varias veces el paso a través de los corneocitos y los espacios lipídicos que los separan. La necesidad de estos repartos sucesivos entre regiones de diferente naturaleza hace que esta vía se considere menos importante que el camino continuo que representan los espacios intercelulares. Estudios efectuados mediante microscopía electrónica permitieron visualizar directamente las vías de penetración a través del estrato córneo y confirmaron este hecho (*Nemaniac MK, 1980*).

Además, diversos ensayos indican que el camino seguido por diversas moléculas, entre ellas el agua, es 50 veces más largo que el espesor del estrato córneo, lo que confirma, que su paso se produce a través del camino tortuoso que representan los espacios intercelulares (*Potts RO, 1991*).

FACTORES QUE CONDICIONAN LA ABSORCIÓN TRANSDÉRMICA

No se puede considerar que la vía transdérmica sea una vía de administración generalizable a todos los fármacos. En general, para considerar esta posibilidad es necesario que el paso de fármaco a través de la piel transcurra de modo favorable para que las cantidades que penetren proporcionen concentraciones plasmáticas eficaces.

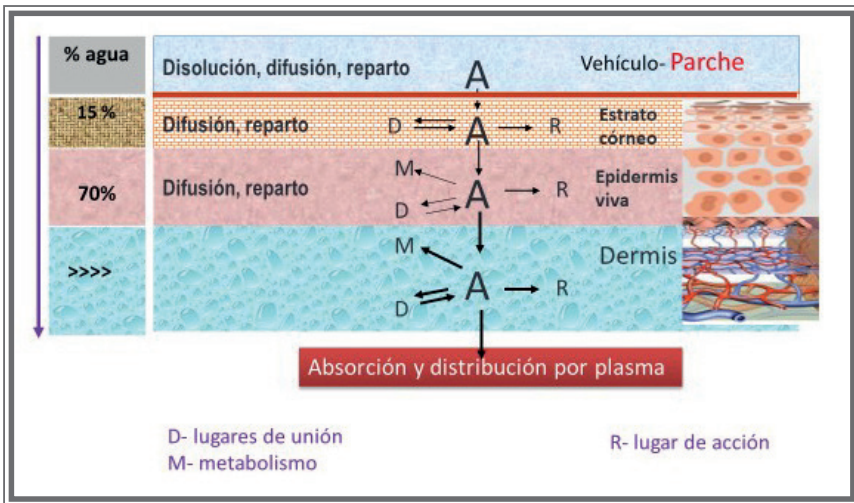


Figura 6. Tránsito de fármacos a través de la piel.

Debido a la diferente naturaleza y estructura de los estratos que constituyen la piel, la penetración de sustancias a su través implica una secuencia compleja de procesos de difusión y reparto. En la *Figura 6* se exponen los diferentes estadios de la penetración cutánea, en la que se esquematizan los diferentes estratos y también la formulación. En primer lugar, el fármaco debe disolverse en el vehículo (si no estaba disuelto), para difundir en su seno y alcanzar la superficie de la piel. Una vez allí, entre el fármaco y el estrato córneo se establece un primer proceso de reparto, seguido de la difusión en dicha capa. Cuando el fármaco alcanza la interfase entre el estrato córneo y la epidermis viva se produce un segundo proceso de reparto, y a continuación accede a la dermis en donde podrá ser absorbido en la red de capilares. Resulta obvio que el estrato córneo es la principal barrera, pero para alcanzar la dermis, de naturaleza fundamentalmente hidrófila, el fármaco deberá difundir a través de estructuras cada vez más hidrófilas. Además de los procesos de difusión y reparto, en la *Figura 6* se indican otros aspectos importantes que ayudan a comprender la complejidad del proceso global de penetración.

Por una parte, los lugares de depósito (proteínas o lípidos) a los que el fármaco se puede unir, temporalmente, quedando unido durante más o menos tiempo, de acuerdo con el equilibrio que se establece entre la fracción libre y la fijada. En determinadas situaciones estas estructuras pueden constituir la diana terapéutica.

Por otra parte, durante esta trayectoria pueden producirse pérdidas “irreversibles” por biotransformación a cargo de enzimas intracelulares. No obstante, estos procesos constituyen la base para el uso, en determinados casos, de los profármacos.

Son diversos los factores biológicos y físico-químicos que pueden ser determinantes de la penetración a través de la piel y es necesario su conocimiento para modularlos convenientemente.

Factores biológicos

Se pueden producir variaciones individuales en las características de la piel con la edad y según la zona anatómica del organismo, que pueden influir en la permeabilidad de la misma. Sin embargo, son más importantes el estado de la piel y su grado de hidratación.

En la piel descamada o que presenta alteraciones debido a enfermedades, en las cuales el estrato córneo falta o es incompleto, la absorción se ve incrementada.

La queratina que contiene el estrato córneo puede retener, por adsorción, una cantidad de agua superior a su propio peso, de modo que al incrementar su polaridad puede facilitar la penetración de muchos fármacos.

La hidratación del estrato córneo es, fundamentalmente, de origen endógeno, es decir, por retención de agua que asciende de la dermis (transpiración insensible) y no de origen exógeno. Los vehículos de naturaleza hidrófila pueden aproximar el agua exógena a la queratina, aunque mantienen la hidratación durante un tiempo limitado. Ahora bien, determinados vehículos (de carácter lipófilo) y particularmente los sistemas oclusivos, impiden la evaporación del agua en la zona de aplicación. Con ello se incrementa además el espacio acuoso entre bicapas lipídicas de los espacios intercelulares del estrato córneo, haciendo la barrera más permeable.

Por ello es necesario establecer, si el fármaco contenido en la preparación debe ejercer su acción en la zona superficial, o si por el contrario debe acceder a zonas más profundas de la piel y especialmente, si el objetivo es que se produzca su absorción en los capilares de la dermis (absorción sistémica).

Factores físico-químicos

La absorción de un fármaco a través de la piel puede aproximarse con las leyes de la difusión de Fick. El flujo de permeante por unidad de superficie de piel, **J**, depende del coeficiente de difusión del fármaco en la piel, **D**, el coeficiente de reparto en la membrana, **P**, la concentración del fármaco, **C** y de la longitud del camino a recorrer, **h**:

$$J = \frac{D \cdot P \cdot C}{h}$$

En la *tabla 2*. Se recogen las características físico químicas óptimas que deben reunir los fármacos para considerarlos candidatos de administración transdérmica.

●	Peso molecular <500 Da
●	Punto de fusión inferior a 200°C
●	log P _{N-octanol/agua} entre -1 y 3
●	Elevada potencia farmacológica
●	Semivida biológica corta
●	No irritante o sensibilizante

Tabla 2. Características óptimas de candidatos para administración transdérmica.

El peso y el tamaño molecular condicionan la difusión en los diferentes estratos. Las moléculas pequeñas, como agua, alcoholes de bajo peso molecular y urea presentan coeficientes de difusión en el seno del agua (**D**) elevados (10-10 cm²/s), en el otro extremo se encuentran compuestos de peso y tamaño molecular elevado como corticosteroides (10-12 cm²/s). Sin embargo, estas propiedades se manifiestan principalmente cuando otras características como la lipofilia son análogas. Se considera que fármacos de masa molecular inferior a 500 Da (dalton) difunden con facilidad a través de la piel.

La lipofilia es el factor más importante para la penetración. Mientras que el estrato córneo es rico en lípidos la epidermis viva y la dermis son fundamentalmente hidrófilas. De modo que la permeabilidad del estrato córneo aumenta con la lipofilia, pero en la dermis la permeabilidad es superior para compuestos de lipofilia baja. Se considera como mejores candidatos aquellos fármacos de lipofilia, representada por el logaritmo del coeficiente de reparto en n-octanol/agua ($\log P$); entre -1.0 y 3 , como puede verse en el ejemplo seleccionado en la *Figura 7* (Díez Sales O, 1993a; Díez Sales O, 1993b; López A, 1998).

Estas consideraciones son aplicables cuando el fármaco se administra sobre la piel en solución acuosa o en forma de polvo fino. Si el fármaco se aplica como solución en un vehículo lipófilo (o disperso en una matriz polimérica) el primer paso lo constituirá el reparto del fármaco entre el vehículo y el agua superficial de la piel, de manera que si el reparto es muy favorable al vehículo la penetración será mucho más lenta puesto que se verá impedida la cesión. Por lo que la selección del soporte de formulación resulta sumamente importante.

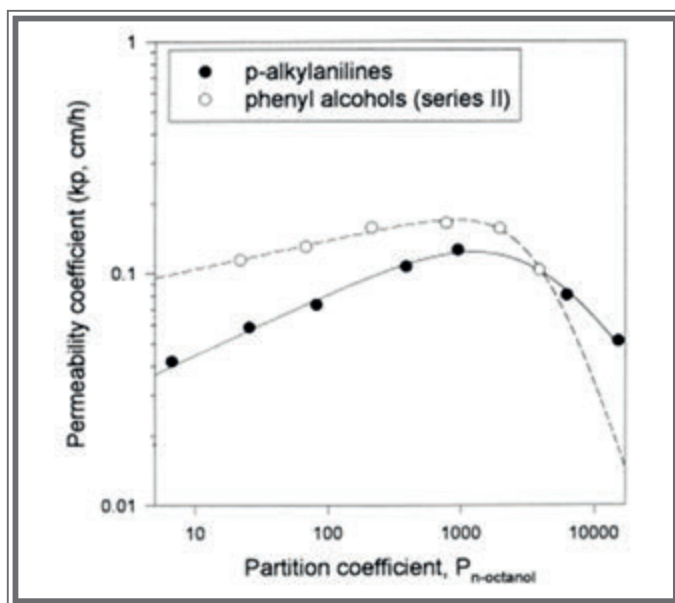


Figura 7. Relación entre el de coeficiente de permeabilidad en piel y el coeficiente de reparto en dos series homólogas de compuestos (Díez Sales O, 1993a; Díez Sales O, 1993b; López A, 1998).

La cantidad de fármaco que se absorbe por unidad de tiempo y superficie es proporcional a su **concentración en la forma de dosificación**. Por ello normalmente se emplea una concentración a saturación del fármaco para que el gradiente de concentración sea máximo. Además, mientras este valor se mantenga se consigue una incorporación constante al organismo.

Como algunos fármacos son ácidos o bases débiles y es la fracción no ionizada del fármaco la que se absorbe en mayor medida por ser la más lipófila, **el pH** del vehículo puede ser determinante.

Puesto que el paso a través de la piel es limitado, la utilidad de la administración transdérmica es tanto mayor cuanto mayor es la potencia del fármaco. También es importante en la selección de moléculas considerar la posibilidad de efecto de primer paso cutáneo. Por último, esta vía de administración resulta de interés para fármacos que presentan una semivida de eliminación corta, que implique una falta de adherencia al tratamiento debido a la complejidad de los regímenes de dosificación. Asimismo, serán buenos candidatos aquellos fármacos que se utilicen en tratamientos crónicos o de larga duración.

Todas estas propiedades han dirigido la selección de moléculas a incorporar en los sistemas terapéuticos de administración transdérmica, cuyas características han ido evolucionando con los años.

SISTEMAS TERAPÉUTICOS DE ADMINISTRACIÓN TRANSDÉRMICA

Esta forma de administración de fármacos, denominada habitualmente parches transdérmicos, se define en la Real Farmacopea Española como un sistema destinado a su aplicación sobre una zona determinada de la piel, que debe estar intacta, limpia y seca, que sirve de soporte o vehículo para uno o varios principios activos destinados a ejercer un efecto sistémico tras su liberación y absorción a través de las estructuras cutáneas.

Estructura general y componentes

Un sistema de administración transdérmica (STAT) está constituido por una serie de capas consecutivas y cada una de ellas posee una función específica (*Figura 8*). Estas capas se pueden agrupar en los siguientes elementos:

1. **Elementos protectores.** Dos láminas impermeables y flexibles, la cubierta externa y la lámina interna, herméticamente selladas, que rodean totalmente al sistema y cuya función es la de protegerlo e impedir pérdidas de principio activo. Están fabricadas de material plástico (como poliéster o polietileno), metálicas (de aluminio) o bien mixtas (aluminio plastificado).

La **cubierta externa** se sitúa en la parte opuesta a la zona de aplicación y constituye el soporte del sistema transdérmico. La **lámina protectora interna** se retira antes de aplicar el sistema sobre la piel.

2. **Capa adhesiva.** Es la parte del sistema que contacta con la piel y permite la fijación del sistema transdérmico. En algunos sistemas el principio activo está incorporado en esta capa.
3. **Módulo de liberación.** Constituye el cuerpo del sistema transdérmico. Consta de un depósito de principio activo y de un sistema que controla su liberación, que actúa de acuerdo a un programa preestablecido.

Hay que tener en cuenta que, si el fármaco se libera a una velocidad menor a su velocidad de absorción, el STAT será el factor que controle su absorción; si el fármaco se libera a mayor velocidad que la velocidad de absorción a través de la piel, el estrato córneo será el que controle la velocidad de absorción del fármaco.

Los STAT se clasifican, según posean en el módulo de liberación una membrana que controla la liberación del principio activo, en dos tipos, sistemas transdérmicos reservorio o matriciales, como puede observarse en la *Figura 8*.

Los sistemas de tipo reservorio o de membrana tienen en común que presentan una membrana que controla la liberación del fármaco. Por ello proporcionan una **velocidad de liberación del principio activo de orden cero**, mientras la concentración de fármaco en el reservorio permanezca constante el flujo de fármaco será constante.

En los sistemas matriciales el módulo de liberación está constituido por una o varias capas poliméricas, que constituyen una matriz, en la que el principio activo se puede encontrar disperso de diferentes modos. La liberación es controlada por el entramado polimérico, es decir, generalmente, no se libera el fármaco de manera constante, sino que la liberación se realiza por difusión molecular del principio activo a través de la matriz, ya que no existe membrana de control. Para conseguir una cinética de liberación de orden cero pueden superponerse capas de

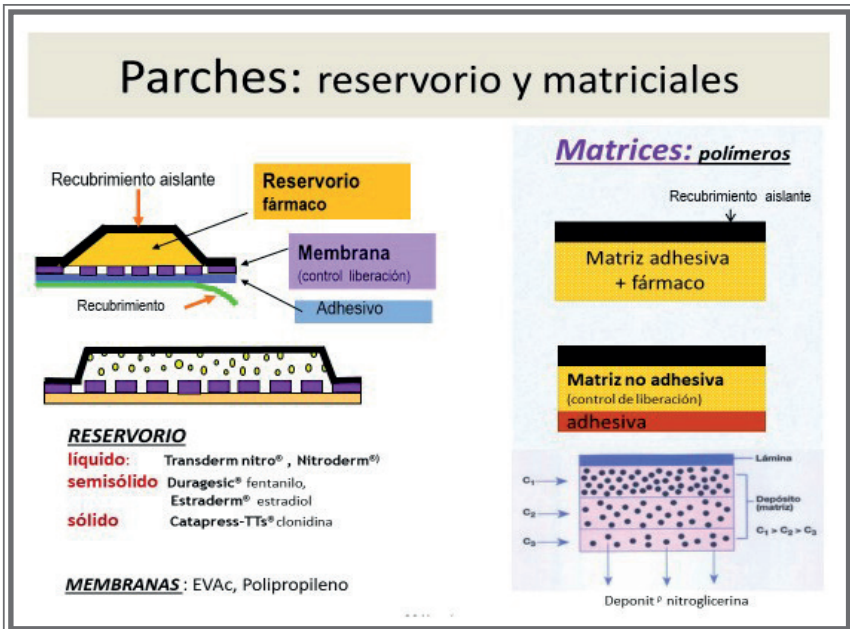



Figura 8. Tipos de Sistemas Terapéuticos de Administración Transdérmica (parches), constituyentes funcionales de los mismos y ejemplos.

concentración creciente hacia el interior del sistema, de modo que se establezca un gradiente de concentración. Estos sistemas presentan un potencial de sobredosificación inferior a los sistemas reservorio, en los que se puede dañar la membrana de control y producir una liberación masiva del fármaco sobre la piel (Femenía-Font A, 2004).

Los sistemas transdérmicos de una única capa adhesiva presentan una excelente aceptación por parte del paciente (es un STAT muy fino y de superficie reducida) y ciertas ventajas tecnológicas (facilidad en su fabricación si se compara con los sistemas reservorio). Estas características hacen que hayan sido los sistemas de elección. Por ello numerosos principios activos se incorporan en dispositivos de este tipo. Sin embargo, para diseñar estos sistemas se necesita un conocimiento exhaustivo de las propiedades de sus constituyentes y un grado elevado de experiencia en formulación y desarrollo de sistemas transdérmicos.

Los resultados de las investigaciones realizadas en este campo han cristalizado en el desarrollo de sistemas transdérmicos para la liberación de fármacos tales como escopolamina, nitroglicerina, estradiol y fentanilo, etc. con resultados, en todos los casos, plenamente satisfactorios bajo los diferentes aspectos exigibles a cualquier forma de dosificación. En la *Tabla 3* se recoge el año de aprobación de los primeros STAT para los fármacos recogidos. Como puede observarse, en las dos últimas décadas se ha reducido considerablemente el tiempo entre la aprobación de formulaciones.

AÑO	FÁRMACO	AÑO	FÁRMACO
1979	Escopolamina – Transderm Scop®	2003	Estradiol y levonogestrel – Climara Pro®
1981	Nitroglicerina – Transderm Nitro®	2003	Oxibutinina – Oxytrol®
1984	Clonidina – Catapres TTS®	2005	Lidocaína/tetracaína – Synera®
1986	Estradiol – Estraderm®	2005	Fentanilo – Duragesic®
1991	Nicotina – Habitrol®	2006	Selegilina – Emsam®
1995	Testosterona – Androderm®	2006	Metilfenidato – Daytrana®
1995	Lidocaína/epinefrina - Iontocaina®	2007	Rivastigmina – Exelon®
1998	Estradiol y noretisterona	2008	Granisetron – Sancuso®
1999	Lidocaína – Lidoderm®	2008	Oxibutinina – Kentera®
2001	Etinilestradiol y Norelgestromina – Ortho Evra®	2010	Buprenorfina – Butrans®
		2012	Rotigofina – Neupro®
		2012	Rivastigmina – Exelon®
		2019	Asenapina – Secuado®


Uno /2.2 años



Uno /8 meses

Tabla 3. Año de aprobación de los primeros Sistemas Terapéuticos de Administración Transdérmica de los fármacos indicados.

ESTRATEGIAS PARA INCREMENTAR EL PASO DE FÁRMACOS A TRAVÉS DE LA PIEL

Son pocos los fármacos capaces de atravesar, por si solos el estrato córneo y llegar a circulación sanguínea en cantidad suficiente para producir una respuesta terapéutica eficaz.

En una situación ideal, la liberación del fármaco desde el dispositivo que lo contiene debería ser el factor limitativo de su absorción transdérmica y, por tanto, el que controlara la obtención de niveles plasmáticos terapéuticos en el estado estacionario. Sin embargo, esto no es lo que generalmente sucede, ya que el máximo flujo posible del fármaco a través del estrato córneo intacto suele ser menor que su velocidad de liberación.

Por ello, en los últimos años un esfuerzo considerable se ha dirigido a desarrollar metodologías que permitan incrementar el paso de fármacos a través de la piel. En este sentido, son varios los métodos que se muestran eficaces. Algunas de estas estrategias se han podido incorporar a los STAT, mientras que otros han dado pie al desarrollo de nuevos sistemas para la administración transdérmica. En la *Figura 9* se esquematizan las técnicas empleadas hasta la actualidad con este objetivo. A continuación, se comentan los aspectos más relevantes y los progresos alcanzados con algunas de ellas.

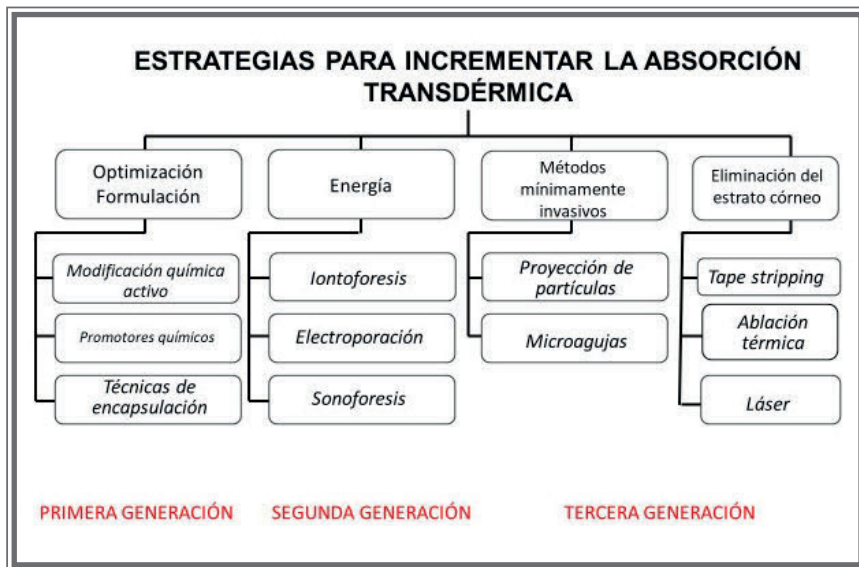


Figura 9. Estrategias investigadas para incrementar la absorción transdérmica de fármacos.

OPTIMIZACIÓN DE LA FORMULACIÓN

Profármacos

Los profármacos son derivados terapéuticamente inactivos que, en un medio biológico, sufren una biotransformación que origina la molécula terapéuticamente activa. En el caso de la administración a través de la piel, un principio activo poco lipófilo (por tanto, poco permeable) puede transformarse en otro compuesto más lipófilo y éste, después de su absorción, sufre, en las capas internas de la piel, una transformación que origina nuevamente el principio activo.

Como ejemplo de las posibilidades de empleo de profármacos, se puede citar el caso del estradiol. Diversos estudios han demostrado que los 3-17 diésteres del estradiol son más lipófilos y permean mejor el estrato córneo. Estos ésteres, en las capas internas de la piel, se hidrolizan dando lugar al fármaco, el estradiol.

Promotores químicos

Uno de los métodos más extendidos para incrementar el flujo de fármaco a través de la piel es la utilización de compuestos químicos, susceptibles de actuar como promotores de penetración cutánea. Son muchas las sustancias capaces de modificar temporalmente la estructura del estrato córneo, pero en la práctica sólo algunas de ellas cumplen, al menos en parte, las condiciones para que puedan ser utilizados con este fin: un promotor de absorción transdérmica debe ser una sustancia

farmacológica y químicamente inerte y estable; con actividad específica y efectos reversibles en la piel y compatible con el fármaco y el resto de los componentes de la formulación.

Su mecanismo de acción no se encuentra, en la actualidad, totalmente aclarado, aunque se conocen ciertos aspectos del mismo (López-Castellano A, 2010).

La mayoría de los promotores incrementan el paso de fármacos vía intercelular ya que se ha identificado los lípidos intercelulares del estrato córneo como la diana principal de estas sustancias. Algunos pueden interaccionar con la cabeza polar de los lípidos intercelulares del estrato córneo, lo que supone una variación en la estructura de la bicapa lipídica que favorece el flujo de ciertas moléculas. Como ejemplos de promotores de absorción transdérmica que actúan de esta manera se encuentran el agua y la urea. Es por ello que los sistemas transdérmicos son sistemas oclusivos que impiden la evaporación del agua de la piel que actúa como promotor de la absorción.

Asimismo, el propilenglicol y etanol se disuelven en la fase acuosa incluida entre las bicapas lipídicas favoreciendo el acceso de sustancias a la bicapa.

Otros promotores, se insertan entre las cadenas hidrocarbonadas de los lípidos intercelulares y provocan una alteración de la bicapa lipídica, fluidificándola. Como ejemplos de estos promotores se encuentran; ácidos grasos, como el oleico, y alcoholes de cadena larga, n-azacicloheptanonas, entre las que se destaca el laurocapram (Azone®), tensoactivos, terpenos (Díez Sales O, 1996; López A, 1997; López A, 2000a; Borrás J, 2004; Copoví A, 2006; Merino V, 2008; Escobar-Chávez JJ, 2011).

Otras sustancias, como el dimetilsulfóxido, DMSO, interaccionan con las proteínas celulares, incrementando la vía de fármacos transcelular. Sin embargo, la irreversibilidad y los problemas toxicológicos que aparecen descartan su posible incorporación en sistemas terapéuticos.

La incorporación de un promotor de absorción necesariamente complica la formulación y desarrollo de un sistema transdérmico. Muchos promotores potencialmente eficaces sólo podrán ser compatibles con el soporte polimérico (adhesivos, matrices y membranas de control) por debajo de determinadas concentraciones, lo que limita su utilización y condiciona su eficacia. Además, debe asegurarse que el adhesivo no pierda sus propiedades al incorporar el promotor, ya sea porque se in-

corpora en esta capa adhesiva o por que difunde a su través. No obstante, a pesar de ello es una estrategia eficaz que se utiliza con éxito en los sistemas transdérmicos comercializados. A modo de ejemplo el parche de fentanilo contiene etanol en el reservorio que incrementa el paso del fármaco a través de la piel.

Nanopartículas y liposomas

Las nanopartículas y los sistemas vesiculares, que incluyen distintos diseños de liposomas, pueden ser una alternativa para incrementar la penetración transdérmica de fármacos.

Solo aquellos sistemas que presentan diámetro reducido (inferior a unos 40 nm) y/o cierta flexibilidad (como los liposomas ultradeformables) pueden atravesar el estrato córneo manteniendo su integridad.

En el caso de partículas de tamaño superior, que no pueden atravesar la barrera, se han propuesto dos alternativas de actuación: en el caso de los liposomas, los lípidos que constituyen la membrana son capaces de interactuar con los lípidos del estrato córneo y de este modo favorecer el paso fármacos a su través, o bien el sistema queda anclado en la superficie del estrato córneo y actúa como reservorio desde el que se va liberando el fármaco que irá atravesando la piel. Estos posibles mecanismos de interacción de sistemas nano y microparticulares con la piel se esquematizan en la *Figura 10*.

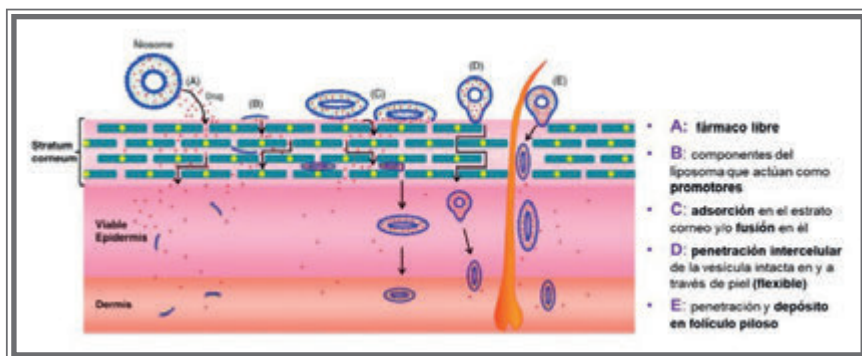


Figura 10. Posibles mecanismos de interacción de los liposomas y sistemas nanoparticulares con la piel. Adaptada de El Magbraby GM, 2008.

FUENTES DE ENERGÍA

Iontoforesis

Iontoforesis es una técnica no invasiva que produce un incremento en la absorción transdérmica de fármacos al aplicar una pequeña corriente eléctrica (inferior a 0.5 mA/cm^2) durante un período de tiempo relativamente largo (de unos minutos).

Un dispositivo iontoforético (representado en la *Figura 11*) está constituido por dos reservorios, que contendrán el principio activo y electrolitos, en los cuales se disponen el ánodo y cátodo, respectivamente. Éstos se conectan por medio de un generador de corriente continua de baja intensidad, de modo que al cerrar el circuito el campo eléctrico que se crea aumenta el transporte de las sustancias ionizadas a través de la membrana, respecto al flujo debido a la difusión pasiva. De esta manera se incrementa el paso de fármacos a través de la piel, principalmente fármacos cargados positivamente ya que la piel actúa como una membrana de permeabilidad selectiva, por su carga neta negativa. Como la corriente favorece el transporte de cationes, se produce un flujo de disolvente del ánodo al cátodo y por tanto se favorece también el transporte de solutos polares, no cargados, que se encuentran disueltos. Así pues, esta técnica potencia especialmente el paso a través del estrato córneo de aquellas sustancias hidrófilas que por difusión pasiva no son capaces de atravesarlo (*López A, 2000b, Merino V, 2017*).

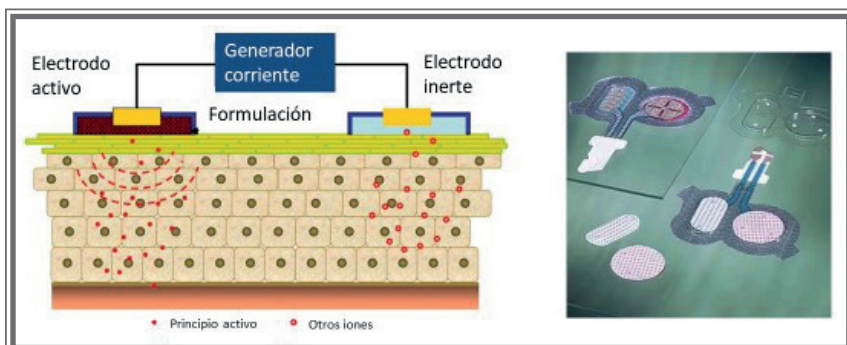


Figura 11. Esquema de funcionamiento y componentes de un dispositivo de administración transdérmica basado en el empleo de la iontoforesis. Adaptada de <http://www.electrotherapy.org/>.

En la actualidad existen generadores de corriente de bajo voltaje (9 Voltios) diseñados para administrar fármacos vía transdérmica. Estos dispositivos se conectan a electrodos incluidos en dos soportes, uno de ellos es un hidrogel conductor de corriente, necesario para cerrar el circuito eléctrico y el otro es un material que tiene capacidad de embeber entre 1 y 3 mL de una solución acuosa en la que se disuelve el fármaco. Como ejemplo, lidocaína y epinefrina se pueden administrar de este modo para conseguir anestesia local; ambos fármacos presentan carga positiva, el parche que contiene la disolución de estos fármacos se conecta al ánodo del circuito eléctrico.

Del mismo modo, hay sistemas transdérmicos que llevan incorporada una pila de tal manera que no es necesario conectarlo a un generador de corriente. En su interior se encuentran el ánodo y cátodo y un dispositivo que permite al paciente controlar a demanda la liberación del principio activo incluido en el dispositivo. Así, se ha desarrollado un dispositivo de sumatriptán para el tratamiento de la migraña.

Electroporación

A diferencia de la iontoforesis, esta técnica también no invasiva, produce un incremento en la absorción transdérmica de fármacos a través de la piel cuando esta se expone a voltajes elevados (del orden

de 30-100 V/cm) durante pequeños intervalos de tiempo (de 1 a varios cientos de milisegundos). Parece ser que el principal mecanismo por el cual se incrementa la permeabilidad de la piel es la creación de un nuevo camino a través del estrato córneo que ofrece baja resistencia al paso de sustancias, es la formación de poros acuosos en las membranas lipídicas como consecuencia de la aplicación de un pequeño pulso eléctrico. La naturaleza física exacta de los electroporos y la posibilidad de su observación mediante microscopía es un problema aún sin resolver. Si bien en los últimos años se han dedicados bastantes esfuerzos de investigación en esta línea, los resultados alcanzados son muy limitados y la inocuidad de esta tecnología está pendiente de demostrar.

Sonoforesis

El ultrasonido es la única forma de onda longitudinal asociada con el sonido y que no es de la naturaleza electromagnética. Su uso para incrementar el paso de sustancias a través de la piel se denomina fonoforesis o sonoforesis.

Aunque el mecanismo de acción no se conoce exactamente, se piensa que la utilización de la energía que proporciona el ultrasonido a baja frecuencia (alrededor de 20 KHz), produce una fluidificación en la bicapa lipídica debido a la formación de un espacio vacío lleno de vapores como respuesta al campo acústico, de este modo se crearían cavidades en la membrana que producirían un incremento de la permeabilidad.

Otro factor que podría explicar el efecto promotor que produce la aplicación de ultrasonidos puede ser el incremento de temperatura que producen o la fuerza inherente a la radiación, de modo que una molécula, que absorbe una parte de la energía de dicha radiación, es empujada en la dirección de propagación de la onda.

La aplicación de esta técnica para la administración transdérmica de fármacos consiste en utilizar un dispositivo que genere la energía y que provoque los efectos comentados sobre la piel. Si el fármaco a administrar se disuelve o dispersa en un gel conductor, este se puede administrar a la vez que se emplea el ultrasonido por sus efectos tera-

péuticos. Así, por ejemplo, en el tratamiento de procesos de inflamación aguda con ultrasonidos, puede administrarse antiinflamatorios y anestésicos locales como dexametasona, ketoprofeno, lidocaína dispersos en polímeros conductores. Puesto que las perturbaciones que provoca la sonoforesis en la piel tardan un tiempo en revertir, también es posible administrar la formulación después de que haya finalizado la sesión de ultrasonidos (en estos casos pueden emplearse formas semisólidas o aplicar parches sobre la zona tratada con ultrasonidos).

Algunos estudios preclínicos han puesto de manifiesto que iontoforesis y sonoforesis permiten conseguir que péptidos y algunas proteínas atraviesen la piel. Sin embargo, el principal reto que se plantea en el uso de estas técnicas para la administración de productos biológicos es su estabilidad en presencia de las fuentes de energía empleadas.

Además del empleo directo de estas técnicas para potenciar el paso de sustancias a través de la piel, se han llevado a cabo diversos estudios que han demostrado el sinergismo que existe entre las diferentes estrategias que se utilizan para modificar del estrato córneo, es decir entre los promotores químicos de absorción y los métodos como iontoforesis, sonoforesis y electroporación.

DISPOSITIVOS QUE ELIMINAN EL ESTRATO CÓRNEO

Como se ha comentado la principal barrera para el paso de las sustancias a través de la piel la constituye el estrato córneo por lo que su eliminación incrementa el transporte a través de la membrana. Este efecto sobre las estructuras cutáneas no es doloroso ya que el estrato córneo no posee terminaciones nerviosas.

La eliminación del estrato córneo se puede realizar de diferentes modos, entre los que hay que destacar la utilización de rayo láser, ya que otras estrategias en investigación son más agresivas.

Los sistemas láser más utilizados en la actualidad con este propósito utilizan láseres del tipo Er:YAG (Se trata de un láser pulsado que posee un elemento sólido cristal sintético de granate (cristalización en rombododecaedros, G), constituido por itrio (Yttrium, Y) y aluminio (Aluminium, A) y contaminado con erbio (Erbium, Er.) y emiten luz a 2936 μm . Esta longitud de onda, corresponde con el mayor pico de absorción del agua (*Bachhav YG, 2010*) y en consecuencia produce la excitación y posterior evaporación explosiva de las moléculas de agua de la piel que crean los microporos al salir. La duración de los pulsos, menor que el tiempo de relajación térmica de las moléculas de agua, evita la transferencia térmica a los tejidos adyacentes y reduce el daño de los mismos. Este tipo de ablación se conoce como “ablación fría”.

La energía láser aplicada por unidad de área (fluencia) controla la profundidad de cada microporo, y debido a la alta tasa de repetición del aparato es posible crear cientos de poros en unos pocos segundos. La posibilidad de controlar el número de poros creados en la piel y su profundidad permite un mayor control de la liberación de la dosis, que a su vez hace posible la individualización de la administración. Existen otros sistemas láser en los que el número de microporos que producen es fijo y depende del aparato.

Esta técnica permite abrir poros en el estrato córneo, la capa más superficial de la piel y por tanto, es de esperar que aumente la absorción de moléculas con carácter hidrófilo. No obstante, la mayoría de compuestos pueden ver mejorada su absorción sean hidrófilos o no, como consecuencia del daño físico que se produce al estrato córneo. Con este sistema se ha conseguido el paso a través de la piel de anticuerpos de aproximadamente 155 kDa, funcionalmente activos y proporcionar concentraciones terapéuticas.

PROCEDIMIENTOS DE ADMINISTRACIÓN TRANSDÉRMICA MÍNIMAMENTE INVASIVOS

Los métodos descritos hasta el momento han resultado eficaces para incrementar el paso a través de la piel de moléculas de tamaño molecular bastante elevado (hasta 20kDa aproximadamente). No obstante, hasta el momento no se ha conseguido con ninguna de las estrategias mencionadas administrar productos biológicos por vía transdérmica y este se plantea como uno de los retos de mayor interés en la actualidad. Teniendo en cuenta los problemas de estabilidad de este tipo de moléculas en el tracto gastrointestinal, se considera que la probabilidad de éxito en la administración por vía transdérmica es superior y podría llegar a ser una de las pocas alternativas a la administración parenteral.

Con este objetivo, en los últimos años muchos grupos de investigación han centrado sus esfuerzos en el empleo de estrategias que, siendo poco invasivas, permitan perforar temporalmente la estructura continua del estrato córneo e incrementar de este modo el paso de fármacos a través de ella, de ahí su denominación.

Dispositivos que bombardean la piel con partículas a elevada velocidad

Este tipo de dispositivos bombardean la piel con partículas sólidas, de pequeño tamaño de 20-100 μm , impulsadas por un agente propulsor. En función de diferentes variables que se pueden regular en el dispositivo como la presión del gas y el tamaño y densidad de partícula

del fármaco, el principio activo se deposita en una capa u otra de la piel.

Es posible encontrar diferentes dispositivos que emplean esta tecnología. Estos contienen en su interior una cantidad de fármaco pre-establecida, bien en un cartucho o en una cápsula que se abre a una presión específica que ejerce el propelente. Como gases propelentes se emplean el helio o nitrógeno. Entre los fármacos en estudio para administrar a través de dispositivos de este tipo hay que destacar anestésicos locales, diversas proteínas, como b-interferón e insulina, y vacunas, como la de la hepatitis B.

Su administración no produce dolor ya que las partículas son tan pequeñas que no estimulan los receptores de la piel, proporcionan una rápida liberación y precisión en la dosificación por lo que incrementan biodisponibilidad y la eficacia de los fármacos con respecto a los SAT tradicionales.

Microagujas

El principal objetivo de la investigación en microagujas radica en el interés que presentan para la administración de moléculas grandes como péptidos y proteínas y distintos tipos de vacunas; no obstante, pueden resultar igualmente útiles para la administración de moléculas de tamaño inferior.

Las matrices de microagujas consisten en múltiples microproyecciones ensambladas en una base que actúa de soporte. La altura de las agujas oscila entre 25 y 900 μm y su diámetro es de alrededor de 80 μm .

Las microagujas traspasan efectivamente la barrera del estrato córneo y crean canales acuosos microscópicos temporales en el interior de la epidermis. A través de estos canales las moléculas del fármaco pueden difundir y alcanzar la microcirculación.

Estos sistemas fueron conceptualizados por primera vez por

Gerstel y Place en 1971 (*Gerstel, MS, 1971*), pero no se llevaron a la práctica hasta 1998, cuando se pusieron a punto las técnicas micrométricas necesarias para su fabricación.

La tecnología de microagujas ha experimentado un gran desarrollo en su diseño y actualmente se clasifican en cinco categorías diferentes: sólidas, recubiertas, solubles, huecas y formadoras de hidrogel, esquematizadas en la *Figura 12*.

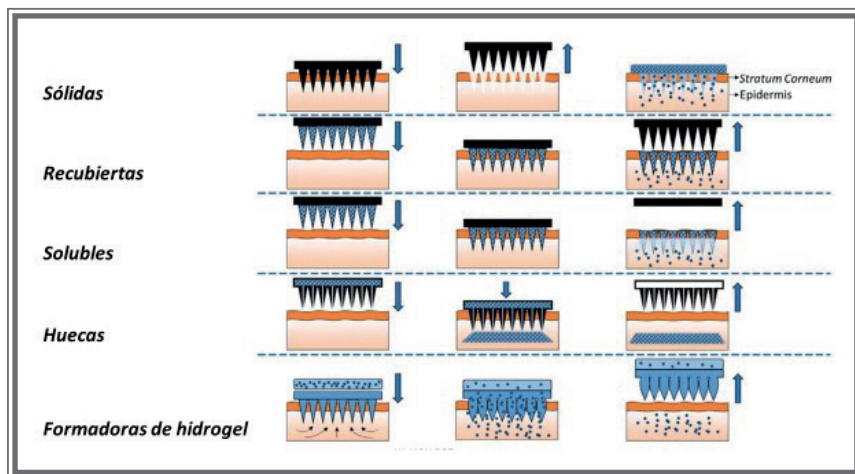


Figura 12. Representación esquemática de los diferentes tipos de microagujas. Adaptada de Kirby M, 2020.

Las **microagujas sólidas** son sistemas inertes. La matriz que soporta las microagujas se introduce en la superficie de la piel y se extrae dejando libres los microporos transitorios formados. A continuación, se aplica la formulación. Pueden combinarse con cualquier formulación de fármaco convencional para difusión pasiva (es decir, parche transdérmico, solución, crema o gel). Sin embargo, el proceso de aplicación de dos pasos es menos práctico que otros métodos y puede desalentar al paciente en su uso.

Las **microagujas sólidas recubiertas** contienen en su superficie la formulación del fármaco para su administración instantánea. Se elimina así el proceso de dos pasos asociado a las microagujas anteriores. Sin embargo, el área de superficie finita de la matriz de agujas limita la cantidad de medicamento que se puede administrar. Por lo tanto, las

microagujas recubiertas se limitan, en la práctica, a fármacos potentes que requieren dosis bajas.

Para la preparación de **microagujas solubles** se utilizan polímeros biocompatibles mezclados con el medicamento para formar las puntas de la aguja. Tras la aplicación estos componentes se disuelven en el líquido intersticial de la piel con el tiempo. De este modo que no hay riesgo de reperfuración accidental de la piel y no hay necesidad de eliminación de objetos punzantes, un problema potencial asociado con las microagujas sólidas, recubiertas y huecas. La cinética de liberación del medicamento depende de los polímeros empleados en su elaboración. Los polímeros típicos utilizados para la producción de microagujas solubles incluyen alcohol polivinílico (PVA), polivinilpirrolidona (PVP), dextrano, carboximetilcelulosa (CMC) y condroitin sulfato, todos ellos económicos. La principal limitación asociada con las microagujas solubles es la deposición de polímero, junto con el fármaco, en la piel. Aunque los polímeros comentados son biocompatibles, actualmente no hay estudios a largo plazo que exploren los efectos de su aplicación repetida. Como alternativa, se han explorado polímeros biodegradables, como el poli (ácido láctico), el quitosano, el poli (ácido glicólico) o el poli (lactida-co-glicólido) (PLGA), que se biodegradan para liberar el fármaco.

Los sistemas de **microagujas huecas** perforan la piel, después de lo cual el fármaco en una forma líquida se puede infundir activamente a través de los huecos. Permiten la administración de mayor volumen de medicamento que las anteriores, porque se puede infundir por presión o empleando iontoforesis. Sin embargo, esto puede requerir equipos asociados voluminosos (como una bomba electrónica y microprocesador), lo que dificulta su manejo. El principal inconveniente de las microagujas huecas es la posibilidad de que se produzca resistencia al flujo del fármaco por la obstrucción de las aberturas de las agujas o por la compresión con el tejido dérmico.

Por último, las **microagujas formadoras de hidrogel** son el tipo más reciente. Se elaboran empleando materiales poliméricos reticulados que tienen capacidad de gelificar, en los cuales se incluye el fármaco. Tras su aplicación sobre la piel el material polimérico hincha al absorber el líquido intersticial, lo que permite la difusión del fármaco a su través. La selección del polímero resulta pues determinante de la liberación.

FUTURO Y PERSPECTIVAS

Hace algunas décadas el estrato córneo era solamente considerado como una capa de células muertas, en los últimos años los sistemas terapéuticos de administración transdérmica han experimentado un extraordinario desarrollo.

Además, las investigaciones realizadas en la ciencia de los materiales hace que el diseño y desarrollo de estos sistemas avance a pasos agigantados, cada vez salen al mercado sistemas más finos, económicos y de fabricación más sencilla.

Son muchos los ensayos clínicos en desarrollo relacionados con las estrategias comentadas para incrementar el paso de principios activos a través de la barrera cutánea. Por todo ello es de prever un futuro esperanzador de estos sistemas, por lo que se puede considerar a la piel una vía de administración de fármacos a tener en cuenta para el gran reto farmacoterapéutico al que nos enfrentamos, la administración de grandes moléculas, anticuerpos, péptidos, proteínas e incluso terapia génica.

BIBLIOGRAFÍA

- Bachhav YG, Summer S, Heinrich A, Bragagna T, Böhler C, Kalia Y N. *Effect of controlled laser microporation on drug transport kinetics into and across the skin*. J of Controlled Release 2010; 146(1): 31–36.
- Barry BW. *Penetration enhancers. Mode of action in human skin*. Pharmacol. Skin, 1987; 1:121137.
- Borrás Blasco J, Díez Sales O, López A, Herráez Domínguez M. *A mathematical approach to predicting the percutaneous absorption enhancing effect of sodium lauryl sulphate*. Int J Pharm. 2004; 269(1):121129.
- Chien YW. *Novel Drug Delivery Systems*. 2ª Ed, Marcel Dekker, New York. 1992.
- Copoví A, Díez Sales O, Herráez Domínguez JV, Herráez Domínguez M. *Enhancing effect of alphahydroxyacids on “in vitro” permeation across the human skin of compounds with different lipophilicity*. Int J Pharm. 2006; 314(1):3136.
- Díez Sales O, Pérez Sayas E, Martín Villodre A, Herráez Domínguez M. *The prediction of percutaneous absorption. I: Influence of the dermis on in vitro permeation models*. Int. J. Pharm, 1993a; 100:17.
- Díez Sales O, López Castellano A, Maiques Lacer FJ, Herráez Domínguez M. *An in vitro percutaneous absorption study of nonionic compounds across human skin*. Pharmazie. 1993b; 48(9): 684686.

- Díez Sales O, Watkinson AC, Herráez Domínguez M, Javaloyes C, Hadgraft J. *A mechanistic investigation of the in vitro human skin permeation enhancing effect of Azone®*. Int J Pharm. 1996; 129:3340.
- El Maghraby GM, Barry BW, Williams AC. *Liposomes and skin: from drug delivery to model membranes*. Eur J of Pharm Sci, 2008; 34(45): 203222.
- Escobar Chávez JJ, Merino V, Díez Sales O, Náchter Alonso A, Ganem Quintanar A, Herráez M, Merino Sanjuán M. *Transdermal nortriptyline hydrochloride patch formulated within a chitosan matrix intended to be used for smoking cessation*. Pharm Dev Technol. 2011;16(2):162169.
- Evans ES. *A case of nitroglycerin poisoning*. JAMA. 1912; 58(8): 550550.
- Femenía Font A, Merino Sanjuán V, López Castellano A. *Sistemas terapéuticos de administración transdérmica*. Industria Farmacéutica. 2004; 111: 6373.
- Gerstel MS, Place VA. *Drug delivery device*. US3964482A, 1971.
- Kirkby M, Hutton AR, Donnelly RF. *Microneedle mediated transdermal delivery of protein, peptide and antibody based therapeutics: Current Status and Future Considerations*. Pharm Res. 2020; 37: 117135.
- López A, Pellett MA, Llinares F, Díez Sales O, Herráez M, Hadgraft J. *The enhancer effect of several phenyl alcohols on percutaneous penetration of 5fluorouracil*. Pharm Res. 1997;14(5):681685.
- López A, Faus V, Díez O, Herraez M. *Skin permeation model of phenyl alcohols: comparison of experimental conditions*. Int J Pharm. 1998; 173: 183191.
- López A, Llinares F, Cortell C, Herráez M. *Comparative enhancer effects of Span®20 with Tween®20 and Azone® on the in vitro percutaneous penetration of compounds with different lipophilicities*. Int J Pharm. 2000a; 202(1–2): 133140.
- López A, Díez M, Merino V, Herráez M. *Una alternativa en la administración transdérmica de fármacos y en el diagnóstico: iontoforesis*. Ciencia y Tecnología Pharmaceutica. 2000b; 10(2): 4753.
- López Castellano A, Merino V. *Chemical Enhancers*. En: *Current Technologies to increase the transdermal delivery of drugs*. Ed. EscobarChávez JJ. Bentham Science Publishers LTD. 2010. 23 40.

- Martín Villodre A, Herráez Domínguez M, Casabó Alós V.** *Formulación de medicamentos: Interacción entre aspectos biofarmacéuticos y tecnológicos.* En: *Formulación Magistral Modulo II Consejo General de Colegios Oficiales de Farmaceutcos (CGCOF)* Ed Acción Medica, 2005, 2771.
- Merino V, Micó Albiñana T, Nácher A, Díez Sales O, Herráez M, Merino Sanjuán M.** *Enhancement of nortriptyline penetration through human epidermis: influence of chemical enhancers and iontophoresis.* J Pharm Pharmacol. 2008; 60(4):415420.
- Merino V, López Castellano A, Delgado Charro MB.** *Iontophoresis for therapeutic drug delivery and noninvasive sampling applications.* En: *Percutaneous penetration enhancers: Physical Methods in Penetration Enhancement.* Ed. Dragicevic N, Maibach HI. SpringerVerlag, 2017: 77101.
- Nemaniac MK, Elías PM.** *In situ precipitation: a novel cytochemical technique for visualization of permeability pathways in mamalian stratum corneum.* J. Histol Cytochem, 1980,28: 573578.
- Opara EC.** *Controlled Drug Delivery Systems,* CRC Press, Boca Raton, 2020
- Pastore MN, Kalia YN, Horstmann M, Roberts MS.** *Transdermal patches: history, development and pharmacology.* Br J Pharmacol. 2015; 172(9): 21792209.
- Potts RO, Francoeur ML.** *The influence of stratum corneum morphology on water permeability* J. Invest Dermatol. 1991; 96: 495499.



Farmacéuticos

Consejo General de Colegios Farmacéuticos



**Colegio Oficial
de Farmacéuticos
de la Provincia
de Alicante**

MICOF

MUY ILUSTRE COLEGIO OFICIAL
DE FARMACÉUTICOS DE VALENCIA

**ICOF
CS**



**Il·lustre
Col·legi Oficial
de Farmacèutics
de Castelló**